CONCOURS POUR L'AGRÉGATION (1901)

(Section de pathologie interne et de médecine légale)

EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Joseph NICOLAS



LYON

IMPRIMERIE P. LEGENDRE & Cie

Ancienne Maison A. WALTENER

14, rue Bellecordière, 14

1901

TITRES

Admissible au Concours d'Agrégation des Facultés de Médecine (Section de pathologie interne et de médecine légale), 1898.

Titres hospitaliers

Externe des Hôpitaux de Lyon (Concours de 1890).
Interne des Hôpitaux de Lyon (Concours de 1892).

Titres universitaires

Docteur en médecine (1895).
Préparateur à la Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (1892-1895).
Préparateur du Laboratoire de médecine expérimentale (1895-1898).
Chef-adjoint des travaux de médecine expérimentale (1898-1900).
Chef des travaux de médecine expérimentale (1900).

Services universitaires

Démonstrations de Bactériologie pratique.
Cours libre d'Hygiène scolaire professé à la Faculté des Lettres de Lyon.

Services publics

Sous-directeur du Bureau municipal d'Hygiène (Concours de 1895-1900).
Membre de la Commission des Logements insalubres (1895-1900).
Chef du Service de la Rage à l'Institut antirabique de Lyon et du Sud-Est.

Distinctions honorifiques

Membre de la Société des Sciences médicales de Lyon.
Membre de la Société des Sciences vétérinaires de Lyon.
Vice-président de la section d'Hygiène au Congrès pour l'Avancement des Sciences (Nantes, 1898).
Officier d'Académie (1896).
Chevalier du Mérite agricole (1898).

Récompenses

Lauréat de la Faculté de Médecine : Prix de Thèse : médaille de bronze (1896).
Lauréat de l'Université de Lyon : Prix Falcouz (1898).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

I. — MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

A. — BACILLE DE LOEFFLER. SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

Mes travaux sur le bacille de Loeffler, sur les propriétés biologiques du sérum antidiphtérique et sur son mode d'action ont fait l'objet d'une série de recherches dont les conclusions sont applicables d'une manière générale à l'action de la plupart des sérums thérapeutiques, et aussi au rôle des humeurs dans la défense où la protection de l'organisme immunisé activement ou passivement. Ces recherches montrent qu'à côté de la phagocytose, à côté du pouvoir antitoxique des humeurs, il faut attribuer une part importante au pouvoir bactéricide du sérum.

1. — Pouvoir bactéricide du sérum antidiphtérique

Société de Biologie, 23 novembre 1895.
Thèse de Lyon, J.-B. Baillière, Paris, 1895.

Le pouvoir bactéricide du sérum, tout d'abord établi par les Allemands, Buchner en tête, admis par M. le professeur Bouchard et bien mis en relief par plusieurs de ses élèves pour le sérum d'animaux vaccinés contre divers agents infectieux : bacille pyocyanique (Charrin et Roger), staphylocoque (J. Courmont), streptocoque (Roger), ce pouvoir bactéricide était à peu près passé sous silence ou complètement nié, en ce qui concerne les sérums antitoxiques en général, le sérum antidiphtérique en particulier, par la plupart des auteurs qui avaient étudié ses propriétés. On expliquait le rôle immunisant et curateur de ce sérum uniquement par ses propriétés préventives et antitoxiques. Behring, Koudrevetzky, Gabritchewsky lui refusaient tout pouvoir bactéricide.

Contrairement à ces expérimentateurs, j'ai observé une *action bactéricide ou atténuante* très nette *du sérum de cheval immunisé avec de la toxine diphtérique, sur le bacille de Loeffler, générateur de cette toxine.* Cette action se manifeste par des altérations de la végétabilité et de la virulence du microbe, sans modifications apparentes de sa forme, ni de ses réactions histo-chimiques.

A. — *Végétabilité.* — Si l'on ensemence en générations successives dans du sérum antidiphtérique un bacille de Loeffler très vivace et très virulent, et que l'on fasse des générations parallèles du même bacille en sérum de cheval normal et en bouillon peptonisé, on constate que ces dernières donnent toujours lieu à une végétation abondante, alors que la végétation est plus ou moins en retard et arrive à cesser plus ou moins rapidement (en 5 à 28 jours) dans un sérum de cheval immunisé, suivant la rapidité des passages successifs et le degré de la puissance immunisante du sérum utilisé.

Le bacille meurt au bout de la quatrième génération, en 16 à 26 jours, ou de la troisième, en 28 jours, dans un sérum immunisant à 1/30000e (c'est-à-dire immunisant 30.000 fois son poids de cobaye contre une dose de culture virulente tuant cet animal en 24 à 36 heures). Il périt au bout de la deuxième génération, en 5 jours, dans un sérum immunisant à 1/50000e.

Le bacille résiste beaucoup plus longtemps à l'action du sérum, si l'on se contente d'un contact prolongé, mais en une seule génération, au lieu de faire des ensemencements en série.

Si l'on reporte le microbe ainsi altéré (avant sa mort bien entendu) dans du bouillon il recupère aussitôt toute son activité.

B. — *Virulence.* — En inoculant à des cobayes des doses égales de cultures en bouillon de bacilles de Loeffler, filles des cultures précédentes faites en sérum normal, en bouillon et en sérum immunisant, on obtient une survie plus ou moins notable, mais constante et quelquefois indéfinie des animaux, inoculés avec le bacille ayant végété dans le sérum immunisant. Les animaux inoculés avec les bacilles ayant poussé en sérum normal meurent au contraire très rapidement, et ceux inoculés avec les microbes constamment entretenus en bouillon meurent notablement plus tard que ceux-ci, mais encore bien avant les premiers.

Comme les modifications de la végétabilité, l'atténuation de la virulence ne peut pas se transmettre dans les générations [nouvelles faites en bouillon.

En somme, des multiples expériences que nous avons faites il résulte que le sérum antidiphtérique entrave, jusqu'à la suspendre, la végétabilité du bacille de Loeffler qu'on y cultive, et qu'il atténue parallèlement la virulence de cet agent pathogène.

Or, ce pouvoir bactéricide ou atténuant peut jouer un rôle dans l'action thérapeutique ou préventive du sérum antidiphtérique (chute des fausses membranes, disparition habituelle plus ou moins rapide du bacille de Loeffler), à côté du pouvoir antitoxique regardé jusqu'ici comme intervenant seul.

Nous avons observé, en même temps, que la végétation du bacille de Loeffler dans du sérum de cheval normal semble lui conserver une virulence plus forte et plus durable que sa végétation dans du bouillon ordinaire, fait déjà établi pour d'autres agents pathogènes, en particulier pour le streptocoque (Roger, Marmorek).

Les faits précédents ont été récemment confirmés par M. Spronck, mais cet auteur prétend qu'on ne peut pas les reproduire avec toutes les races de bacilles de Loeffler. Il est probable qu'il s'agit, là, d'une réaction assez délicate et qui a son maximum d'intensité lorsqu'on essaye le sérum immunisant sur le microbe lui-même qui a servi à sa préparation, comme nous l'avons fait nous-même.

2. — Production de la réaction de Grüber-Durham par l'action du sérum antidiphtérique sur le bacille de Loeffler

Société de Biologie, 25 juillet 1896.
Société des Sciences médicales de Lyon, 29 juillet 1896.
Province Médicale, septembre 1896.

Guidé par les travaux de Grüber et Durham, de Pfeiffer et Kolle sur le phénomène de l'agglutination des microbes observé *in vitro* en faisant agir du sérum d'animal immunisé contre le choléra, contre le bacille d'Eberth, sur le vibrio cholérique et sur le bacille d'Eberth, j'ai tenté de voir si ce phénomène se produirait en faisant agir *in vitro* du sérum de cheval immunisé contre la diphtérie sur des cultures en bouillon de bacilles de Loeffler, et je suis arrivé aux conclusions suivantes :

1° Le sérum antidiphtérique immunisant à 1/50000e, produit d'une façon extrêmement nette le phénomène de l'agglutination lorsqu'on le fait agir sur des cultures en bouillon de bacilles de Loeffler déjà développées ou en voie de développement, dans les proportions de 1/10.

Dans ces conditions, on voit se former plus ou moins rapidement au sein du bouillon, dans les cultures développées, des grumeaux qui tombent peu à peu au fond du tube en laissant le bouillon limpide au-dessus. Ces grumeaux sont constitués, à l'examen microscopique, par des agglomérats plus ou moins volumineux de bacilles. La réaction est beaucoup moins nette et beaucoup plus lente à se produire, si l'on fait agir le sérum sur une émulsion en bouillon de bacilles ayant végété sur milieu solide, sérum gélifié, gélose, etc., au lieu de le faire agir directement sur des cultures en bouillon.

Si l'on ensemence le bacille dans du bouillon additionné préalablement de sérum antidiphtérique, la culture se fait immédiatement sous forme de grumeaux tombant peu à peu au fond du tube, ou formant une mince pellicule à la surface, mais sans troubler la limpidité du liquide.

2° Le sérum de cheval normal, essayé comparativement, ne produit aucun phénomène semblable. Il n'y a pas de formation de grumeaux dans le premier cas, et la végétation du bacille trouble uniformément le liquide dans le second.

3° Le sérum antidiphtérique n'a, dans ces conditions, aucun effet sur les cultures du bacille d'Eberth et du bacille pyocyanique, mais peut-être une très légère action sur les cultures du *bacillus coli*.

Ce fait tiendrait peut-être à un certain degré d'immunisation de tous les animaux contre le *bacillus coli* qu'ils portent tous en eux (Rodet).

3. — **Atténuation du bacille de Loeffler ayant subi la réaction agglutinante par l'action du sérum antidiphtérique.**

Société de Biologie, 5 décembre 1896.
Société des Sciences Médicales de Lyon, 9 décembre 1896.
Province Médicale, 2 janvier 1897.

La production de la réaction agglutinante par l'addition de sérum antidiphtérique en très faible quantité à des cultures en pleine végétation de bacille de Loeffler s'accompagne d'une atténuation incontestable de la virulence de cet agent pathogène, comme on peut en juger par le tableau suivant groupant les résultats obtenus dans quatre expériences.

Dans chacune d'elles, les animaux (cobayes) ont été divisés en

trois lots et, dans chacun de ces lots, les inoculations ont été faites de la façon suivante :

Lot A. — Inoculation avec cultures soumises à l'action du sérum normal.

Lot B. — Inoculation avec cultures soumises à l'action du sérum normal suivie de l'injection d'une dose de sérum antidiphtérique égale à celle reçue par le lot suivant.

Lot C. — Inoculation avec cultures agglutinées par l'action du sérum antidiphtérique.

EXPÉRIENCES	LOT **A** Culture sérum normal	LOT **B** Culture sérum normal Plus dilul. sérum antidiphtérique	LOT **C** Culture agglutinée sérum antidiphtérique	DURÉE DE LA SURVIE du lot **C** sur le lot **B**
I Inoculation 3 jours après la réaction	1er mort 36 heures 2e » 36 »	1er mort 43 heures 2e » survie	1er mort 144 heures 2e » survie	101 heures ?...
II 29 heures après la réaction	1er mort 24 à 36 h. 2e » 24 à 36 h.	1er mort 24 à 36 h. 2e » 12 jours	1er survie 2e »	Indéfinie »
III 24 heures après la réaction	1er mort 38 heures 2e » 38 »	1er mort 62 heures 2e » 43 »	1er mort 62 heures 2e » 158 »	Nulle 115 heures
IV 24 heures après la réaction	1er mort 37 heures 2e » 60 »	1er mort 60 heures 2e » 60 »	1er mort 18 jours 2e » 19 »	16 jours 17 »

Ce tableau démontre, sans commentaires, l'existence d'une atténuation manifeste des bacilles de Loeffler ayant subi le phénomène de l'agglutination.

La part qui revient au phénomène de l'agglutination en lui-même, dans cette atténuation, nous ne saurions actuellement la déterminer. Peut-être ne faut-il voir dans les faits précédents que le résultat de deux actions simultanées, agglutinante et bactéricide du sérum, mais sans qu'il y ait nécessairement entre elles relation de cause à effet, relation vraisemblable cependant.

4. — Apparition du pouvoir agglutinant dans le sérum des sujets traités par les injections de sérum antidiphtérique.

Société de Biologie, 30 janvier 1897.
Province Médicale, février 1897.

Le sérum des animaux infectés avec le bacille de Loeffler, ou tués rapidement par des injections de toxines, pas plus que celui des malades atteints de diphtérie, même aux approches de la mort, ne présente la moindre trace de propriété agglutinante.

On ne peut donc pas regarder cette dernière comme une pure réaction d'infection ou d'intoxication.

Il résulte aussi de ces faits qu'il ne faut pas compter sur la possibilité d'un séro-diagnostic, du moins par l'agglutination, et dans les conditions actuelles de la science.

En revanche, la propriété agglutinante apparaît dans le sérum des malades traités ou des animaux immunisés avec de fortes doses de sérum antidiphtérique (0cc5 par kilogramme environ), dès le lendemain des injections, mais elle disparaît rapidement, car on ne la retrouve plus un mois et même quinze jours après.

5. — De l'action agglutinante du sérum antidiphtérique sur le bacille de Loeffler et de son rôle dans les effets préventif et curatif de ce sérum.

Archives de Pharmacodynamie, 1897.

J'ai rassemblé dans cette étude tous les documents relatifs à cette question exposés séparément dans les notes précédentes, je les ai groupés et j'ai tenté d'en tirer des conclusions touchant la valeur de cette action agglutinante, au point de vue de la pathologie générale et au point de vue de l'action pharmacodynamique du sérum antidiphtérique.

Historique. — MM. Charrin et Roger (1889), les premiers, montrent le développement sous forme de flocons, de grumeaux, du bacille pyocyanique cultivé dans du sérum de lapins vaccinés. MM. Grüber et Durham constatent l'action agglutinante *in vitro* du sérum d'animal immunisé contre le vibrion cholérique et le bacille d'Eberth, sur les cultures de ces micro-organismes; ils en font une réaction d'immunité. M. F. Widal découvre le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde et fait de l'agglutination une réaction de la période d'infection.

Chapitre I. — On constate la réaction agglutinante en faisant agir le sérum antidiphtérique, le sérum d'animal immunisé, sur le bacille de Loeffler cultivé en bouillon.

Chapitre II. — La substance agglutinante ne se trouve pas dans le sérum d'animaux infectés par le bacille de Loeffler ou intoxiqués rapidement par la toxine. Elle ne se trouve pas dans le sérum des malades atteints de diphtérie, même grave, et même peu d'heures avant la mort. Elle ne paraît donc pas résulter directement de l'infection ou de l'intoxication de l'organisme.

En revanche, on constate sa présence dans le sérum des sujets vaccinés ou traités par les injections de sérum antidiphtérique, fait probablement en rapport avec la simple dilution du sérum injecté.

Chapitre III. — Les bacilles de Loeffler agglutinés présentent une atténuation manifeste de leur virulence.

Il est donc probable que l'action agglutinante du sérum antidiphtérique, que l'on ne trouve que dans le sérum des sujets vaccinés et qui s'accompagne toujours d'une atténuation notable des bacilles agglutinés traduit, dès les premiers assauts du microbe, la lutte, la défense de l'organisme. A côté de l'attaque du virus, se dessinent les procédés mis en jeu par la défense (Charrin) ; le phénomène de l'agglutination et l'atténuation qui s'en suit seraient de ceux-là. Ils peuvent être, au début, trop peu développés pour produire l'immunité, ils n'en traduisent pas moins un effort de protection et, par suite, au moins une ébauche de cet état d'immunité vers lequel tend l'organisme dons sa défense. Cette conception admise aussi par Paul Courmont pour l'agglutination du bacille d'Eberth, est admise récemment par M. Griffon dans sa thèse en ce qui concerne l'agglutination du pneumocoque.

Tous ces faits constituent un nouvel appoint à la démonstration de la théorie de l'action atténuante ou bactéricide des sérums des sujets immunisés à l'égard des agents pathogènes contre lesquels on les a vaccinés, théorie défendue par M. le professeur Bouchard et son école (Charrin, Roger, J. Courmont). Il est probable que ce pouvoir bactéricide intervient aussi dans la production de l'immunité passive, obtenue par l'action de certains sérums thérapeutiques ou immunisants, le sérum antidiphtérique dans le cas particulier.

6. — L'agglutination du bacille de Loeffler par le sérum antidiphtérique est-elle constante ?

Société de Biologie, 4 juin 1898.
Province Médicale, 1898.

Le phénomène de l'agglutination paraît inconstant et variable pour un même sérum antidiphtérique, suivant les échantillons de bacilles de Loeffler.

Il doit y avoir à ces résultats disparates une raison biologique.

7. — Sur la constance de l'aptitude ou de l'inaptitude de certains échantillons du bacille de Loeffler à se laisser agglutiner par divers sérums antidiphtériques.

Société de Biologie, 29 octobre 1898.
Province Médicale 1898.

Les échantillons du bacille de Loeffler dont les cultures sont agglutinées par un sérum antidiphtérique, le sont également par les divers sérums préparés dans d'autres laboratoires, et inversement, les bacilles réfractaires à l'agglutination par un sérum le sont également pour les autres échantillons de sérum antidiphtérique.

8. — Des rapports de l'agglutinabilité de divers échantillons de bacille de Loeffler avec leur virulence et avec le pouvoir préventif du sérum antidiphtérique à leur égard

Société de Biologie, 3 décembre 1898.
Province Médicale 1898.

Il n'y a pas de rapport entre l'agglutinabilité ou la non-agglutinabilité de divers échantillons de bacille de Loeffler, et la virulence de ces mêmes bacilles ou le pouvoir préventif du sérum antidiphtérique à leur égard.

9. — Note sur l'acquisition de l'agglutinabilité par un bacille de Loeffler, primitivement non agglutinable.

Société de Biologie, 13 octobre 1900.
Province Médicale 1900.

Un échantillon de bacille de Lœffler typique, jouissant de toutes les propriétés de culture, de morphologie, de coloration, toutes les propriétés virulentes ou toxigènes caractéristiques, bacille contre

lequel le sérum antidiphtérique protège d'une façon parfaite, résistait à toute tentative d'agglutination lors de son acclimatement au laboratoire. *Un an plus tard*, ce bacille simplement entretenu au laboratoire en bouillon de bœuf ordinaire et réensemencé fréquemment, donnait des cultures homogènes par l'agitation régulière et, additionné de sérum antidiphtérique, dans des proportions allant de 1/10 à 1/1000, il a présenté une agglutination complète et très rapide. L'agglutinabilité paraît donc une propriété variable et contingente, susceptible de se développer ou de s'accroître par l'entretien prolongé des microbes dans les milieux de culture des laboratoires (Rodet).

10. — **Influence de divers milieux nutritifs sur la végétabilité et la virulence du bacille de Lœffler** (En collaboration avec M. Fernand Arloing).

Société de Biologie, 23 décembre 1899.
Province Médicale, 23 décembre 1899.

Parmi les milieux de culture divers que nous avons essayés, les milieux des plus favorables à la *végétabilité* du bacille de Lœffler sont : le bouillon ordinaire, le bouillon Massol, le bouillon contenant 1/10 de sérum humain, et surtout celui contenant 1/10 de sérum de cheval normal.

Au point de vue de la *virulence*, nos résultats montrent, de façon indiscutable, que, pendant la durée de ces expériences, la virulence de nos échantillons de bacilles s'est accrue dans de très notables proportions.

Cela tient, en grande partie, aux repiquages fréquents des cultures, même en bouillon ordinaire.

L'influence de la nature du milieu n'est pas absolument négligeable. Le bouillon Massol, et celui additionné de sérum de cheval normal paraissent les plus favorisants.

11. — **Essais d'immunisation expérimentale contre le bacille de Lœffler et ses toxines par l'ingestion de sérum antidiphtérique** (En collaboration avec M. Fernand Arloing)

Société de Biologie, 21 octobre 1899.
Journal de Physiol. et de Pathol. générale, janvier 1900.

D'expériences répétées, sur 56 cobayes, nous concluons :

Le sérum antidiphtérique, introduit dans l'estomac, ne semble pas conférer d'immunité au cobaye.

La survie, passagère, ou définitive que nous avons constatée pour quelques sujets, n'est qu'un fait exceptionnel et probablement le résultat de la pénétration d'une petite quantité de sérum dans l'organisme par des érosions de la muqueuse faites avec la sonde

L'immunisation eut-elle même été réellement produite par la voie gastrique pure, elle n'en serait pas moins trop exceptionnelle ou trop peu marquée, même avec l'emploi de doses énormes de sérum, pour autoriser ce mode d'administration du sérum en thérapeutique humaine.

12. — **Essais sur la production rapide de l'immunité et de l'antitoxine diphtérique** (En collaboration avec M. le professeur Arloing et M. G. Antoine).

Société de Biologie, janvier 1901.

Contribution à l'étude de l'immunisation rapide des animaux producteurs de sérum antidiphtérique.

Thèse de G. Antoine, Lyon 1899.

En inoculant au chien des mélanges de toxine ou de cultures de bacille de Lœffler et de sérum antidiphtérique, on peut lui procurer une certaine *immunité*, mais elle n'est jamais aussi forte, ni aussi certaine que par l'emploi exclusif de la toxine, ou de la culture, ou du sérum. Elle dépend du principe actif qui n'est pas neutralisé et, à l'ordinaire du sérum administré en excès.

Par l'usage des mêmes mélanges, on peut obtenir des sérums faiblement préventifs et antitoxiques. A l'antitoxine semble revenir le rôle prédominant.

Cette méthode ne constitue pas un procédé de choix, soit pour la création de l'immunité, soit pour hâter la préparation du sérum antidiphtérique.

13. — **Nouveaux essais sur la production rapide de l'antitoxine diphtérique par association du sérum antidiphtérique à la toxine** (En collaboration avec M. le Professeur Arloing).

Société de Biologie, janvier 1901.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale, janvier 1901.

On peut obtenir chez l'âne une réaction antitoxique par des injections d'un mélange préalable de toxine et de sérum, et par des injections isolées de toxine et de sérum.

Elle est presque insignifiante après l'injection des mélanges *in vitro* ; elle est notable lorsque la toxine et le sérum sont injectés en des points séparés. Dans ce dernier cas, elle est cependant inférieure à la réaction antitoxique consécutive aux injections de toxine pure, alors même que les doses de toxine sont bien inférieures à celles reçues par les animaux dans les deux premières conditions.

B. — TUBERCULOSE

14. — **Conservation de la virulence des cultures de tuberculose humaine** (En collaboration avec M. le Professeur J. Courmont).

Congrès de Médecine de Lyon, octobre 1894.

Des cultures de tuberculose humaine âgées de 8 mois, 7 mois, 6 mois et 4 mois, inoculées, sous la peau de la cuisse a des cobayes, avaient conservé toute leur virulence, mise en évidence tant par la durée de l'évolution de l'infection tuberculeuse sur les animaux inoculés qui sont morts dans les délais classiques, que par la confluence des tubercules.

L'envahissement ganglionaire s'est fait dans les conditions ordinaires.

15. — **Sur les caractères macroscopiques des cultures de tuberculose humaine et aviaire. Leur valeur différentielle.**

Société des Sciences Médicales de Lyon, juillet, 1899.
Lyon Médical, 8 octobre, 1899.

Comme M. Fischel, comme M. Nocard, mais par un moyen plus artificiel encore, passage en bouillon de cultures rendues homogènes par l'adaptation, j'ai modifié les caractères macroscopiques de végétation du bacille de Koch humain et lui ai fait prendre ceux du bacille aviaire. L'aspect gras, luisant, humide, ainsi obtenu est transmissible en générations successives.

La figure ci-jointe montre les deux aspects verruqueux et gras de deux cultures du même bacille de Koch sur pomme de terre glycérinée, et à côté deux tubes de culture de tuberculose aviaire et de tuberculose du pigeon, comme termes de comparaison.

C'était une nouvelle preuve du peu de valeur de ce caractère

différentiel, plaidant en faveur de la théorie uniciste aujourd'hui admise par tous et que l'Ecole lyonnaise, par la plume de M. le professeur Courmont, a été des premières à soutenir.



A. — Culture de tuberculose humaine sur pomme de terre glycérinée.
B. — Culture du même bacille sur pomme de terre glycérinée, 8e génération après passage en bouillon, culture homogène.
C. — Culture de tuberculose aviaire.
D. — Culture de tuberculose du pigeon.

16. — **Effets de l'ingestion de crachats tuberculeux humains chez les poissons** (En collaboration avec M. Lesieur).

Société de Biologie, 7 octobre 1899.
Province Médicale, 1899.

Le bacille de Koch d'origine humaine, introduit par ingestion dans l'organisme des poissons (cyprins) se dissémine dans l'écono-

mie sans déterminer de lésions macroscopiques. Il y reste vivant et virulent pendant un certain temps, puisqu'il a été retrouvé actif et capable de tuberculiser le cobaye même chez des poissons qui, depuis un mois, n'avaient plus ingéré de crachats tuberculeux.

Cette infection tuberculeuse diffuse est capable de tuer les poissons, mais nous n'avons jamais constaté de lésions macroscopiques ou microscopiques, tubercule ou tumeur, comme M. Dubard avait vu s'en développer spontanément sur ses carpes de Velars. Cet auteur, à la suite de nouvelles expériences, est revenu d'ailleurs sur ses premières affirmations.

17. — **Etude expérimentale sur la tuberculine TR** (En collaboration avec MM. les professeurs Arloing et Jules Courmont).

IVe Congrès de la tuberculose, Paris, 1898.
Province Médicale, 1898.

Notre étude expérimentale démontre que la tuberculine TR est un produit débarassé en grande partie des substances hyperthermisantes, vaso-dilatatrices et vaso-paralytiques, toxi-cardiaques et nauséeuses, qui se rencontrent dans certaines cultures complètes du bacille de Koch. Parmi les poisons nerveux qu'elle renferme, il faut signaler un agent sédatif pour les centres médullaires cardiaques ou excitant pour les centres modérateurs du cœur.

Par suite de sa constitution, elle trouble modérément les grandes fonctions chez les tuberculeux, même à des doses qui seraient hypertoxiques s'il s'agissait de la tuberculine primitive.

Mais, comme Letulle et Péron, Baumgarten et Walz, Vesely, etc., nous concluerons à son inefficacité contre la tuberculose expérimentale, avant ou après l'inoculation.

Enfin, la tuberculine TR paraît favoriser l'extension de l'adénite spécifique dans les régions situées sur sa voie d'introduction.

18. — **De l'influence d'une infection streptococcique antérieure sur les suites de l'inoculation tuberculeuse chez le lapin** (En collaboration avec M. le professeur Arloing).

IVe Congrès de la tuberculose, Paris, 1898.
Province Médicale, 1898.

Une infection antérieure par le streptocoque de l'érysipèle favorise le développement et l'extension de l'infection tuberculeuse chez le lapin.

19. — **Traitement de la tuberculose expérimentale par les badigeonnages cutanés de gaïacol** (En collaboration avec M. le professeur Courmont).

Congrès de Médecine de Lyon, octobre 1894.

Ce travail sera résumé plus loin — page 40 — Thérapeutique.

20. — **Sur une tuberculose strepto-bacillaire d'origine bovine** (En collaboration avec M. le professeur J. Courmont).

Société de Biologie, janvier 1898.
Archives de Parasitologie, janvier 1898.

(12 figures dans le texte.)

N'existerait-il pas, chez l'homme et les animaux, des affections tuberculiformes que l'on puisse confondre avec la tuberculose de Koch ?

La connaissance de tels faits est des plus intéressantes au point de vue de la pathologie générale et de la prophylaxie. On en a publié un certain nombre de cas, mais un seul est probant en ce qui concerne la tuberculose bovine, celui de J. Courmont. Nous avons pu en étudier un autre exemple nettement différent du précédent par son agent causal.

A la suite de l'ingestion de fragments d'organes tuberculeux d'une vache atteinte de tuberculose intestinale et ganglionnaire, une tuberculose généralisée se développa chez des cobayes.

Nous avons décelé, dans les organes tuberculeux de ces cobayes, la présence d'un strepto-bacille spécial, pullulant assez bien sur les milieux nutritifs couramment employés, sauf sur la pomme de terre où il ne donne lieu à aucune végétation. Cet agent ne liquéfie pas la gélatine. Il pousse bien entre + 8° et + 43°; à 44° la végétation est arrêtée.

Colorable par les couleurs basiques d'aniline, il se décolore par les procédés de Gram-Nicolle, de Ziehl, d'Ehrlich.

Il diffère totalement de l'agent décrit antérieurement par J. Courmont dans un cas de pommelière.

Les lésions tuberculeuses ou les cultures pures reproduisent, inoculées au cobaye et au lapin, par voie sous-cutanée ou par voie sanguine, une tuberculose généralisée à marche rapide.

La contagion par ingestion de lésions tuberculeuses ou de

cultures pures du strepto-bacille, sans aucun traumatisme de la muqueuse digestive, est très redoutable. Elle donne lieu à des lésions tuberculeuses, intestinales d'abord, puis généralisées.

Les tubercules sont formés par des amas de cellules embryonnaires bien colorées, entourées ou non d'une coque fibreuse. Ils ne contiennent pas de cellules géantes.

Jamais le bacille de Koch n'a été trouvé dans les coupes ou les frottis.

Le microbe pathogène est retrouvé en abondance dans le sang, la pulpe ou les frottis d'organes tuberculeux. Jamais nous n'avons pu le colorer dans les coupes.

L'origine bovine de cette tuberculose, la présence de l'agent pathogène en abondance dans le sang et les organes, son élimination probable par la muqueuse intestinale ulcérée avec les matières diarrhéiques et la contagion facile par ingestion constituent un ensemble de faits très importants à noter au point de vue des mesures prophylactiques qu'ils doivent inspirer en hygiène humaine et vétérinaire.

21. — **Tuberculose humaine à strepto-bacille** (En collaboration avec M. le professeur J. Courmont).

Congrès pour l'Avancement des Sciences, Nantes, 1898.
Congrès de Berlin pour la Tuberculose, 1899.
Province Médicale, 1899.

Il s'agissait d'un malade atteint cliniquement d'une phtisie pulmonaire typique et dont l'autopsie révéla des lésions caractéristiques: tubercules, cavernes, etc. Des fragments de ces tissus tuberculeux inoculés au cobaye donnèrent lieu chez celui-ci à l'évolution d'une tuberculose généralisée confluente typique au point de vue macroscopique et microscopique.

Nous avons décelé dans ces lésions l'existence d'un strepto-bacille cultivable sur tous ces milieux ordinaires, sauf la pomme de terre, colorable par les couleurs d'aniline, mais ne gardant pas le Gram, et dont l'inoculation par diverses voies, sous-cutanée, veineuse, péritonéale, intestinale, a toujours donné lieu à l'évolution d'une tuberculose typique chez le cobaye et le lapin.

Nous n'avons jamais pu colorer ce microbe dans les coupes; jamais, bien entendu, nous n'avons vu de bacille de Koch.

Ce cas est intéressant, parce qu'il se rapproche, comme agent pathogène, de celui décrit avant nous chez l'homme par M. P.

Courmont, de celui trouvé également chez l'homme, depuis par MM. J. Courmont et Bonnet; enfin l'agent semble identique à celui que nous avons vu chez le bœuf, capable de tuberculiser par ingestion, ce qui est du plus haut intérêt au point de vue de l'hygiène et de la prophylaxie.

C. — ACTINOMYCOSE

22. — **Etiologie de l'actinomycose** (En collaboration avec M. L. Bérard).

Société des Sciences médicales de Lyon, 8 décembre 1897.

a). Sur des grains d'avoine et de blé ensemencés, il y a 3 ou 4 ans, avec des cultures récentes d'*actinomyces bovis* et laissés à la température du laboratoire, nous avons retrouvé en grande abondance le parasite sous la forme d'un enduit pulvérulent jaunâtre constitué exclusivement par des spores isolées ou réunies en courtes chaînettes. La végétabilité et la virulence de cette forme sporulée du parasite étaient conservées entières, comme l'ont prouvé des ensemencements sur divers milieux et des inoculations aux animaux. Cette persistance de la vitalité des spores dans ces conditions est un fait très intéressant à noter au point de vue de la contagion d'origine végétale.

Alors que, dans les tissus animaux, le champignon ne tarde pas à être très atténué à tous les points de vue, ainsi qu'en témoignent la rareté des inoculations positives et la difficulté habituelle des cultures en partant des éléments recueillis au sein des tissus infectés; sur les végétaux, au contraire, le champignon reste vivace très longtemps; il y revêt, comme on vient de le voir, ses formes les plus résistantes, les spores, lesquelles sont susceptibles de récupérer au bout de plusieurs années les formes habituelles d'infection.

b). En ce qui concerne les massues entrant dans la constitution des grains jaunes, il s'agit probablement là d'une forme de dégénérescence du mycélium et non d'un organe de reproduction comparables aux conidies. Habituellement, on ne trouve ces massues que sur les éléments parasitaires recueillis dans les tissus malades, et l'on a même nié leur production en dehors de ces conditions. Or, sur de vieilles cultures en bouillon datant de plu-

sieurs mois et réchauffées pendant 24 heures, nous avons coloré à côté d'éléments sporulés, des éléments mycéliens ramifiés, terminés souvent par des renflements claviformes absolument caractéristiques.

Ce polymorphisme du parasite suivant les conditions du milieu et suivant les conditions physiques et atmosphériques dans un même milieu de culture est très comparable à celui décrit par Fischel de Prague, et, plus récemment par divers auteurs, pour le bacille de Koch.

23. — **Note sur la résistance des spores de l'actinomyces** (En collaboration avec M. L. Bérard).

Société de Biologie, 13 octobre 1900.
Province Médicale, 1900.

Contribution personnelle à cette question, consécutive aux recherches de Liebmann et de Domec sur ce sujet.

Nous avons vu ces spores conserver toute leur végétabilité *au bout de 6 ans*.

La *chaleur sèche* les tue après une exposition de 15 minutes à + 80°. A 75°, leur végétation est simplement retardée.

La *chaleur humide* les tue également après 15 minutes d'exposition à + 80°. La végétation est retardée à + 60°, très retardée (un mois) à + 75°

Les *radiations solaires* ont tué après 14 heures d'exposition les spores humides, et ont laissé intactes, après 238 heures d'exposition, les spores à l'état sec.

D. — STAPHYLOCOQUE

24. — **Contribution à l'étude de la préparation d'un sérum antistaphylococcique** (En collaboration avec M. le professeur Arloing).

Société de Biologie, janvier 1901.

Nous avons essayé de donner l'immunité à un âne, successivement avec des cultures filtrées de *staphylococcus aureus*, puis avec le précipité alcoolique extrait de ces cultures sans obtenir de résultats.

Au contraire, le sérum d'une chèvre sur qui nous avons pratiqué pendant plusieurs mois des injections sous-cutanées de cultures en bouillon de *staphylococcus aureus*, s'est montrée doué de propriétés préventives assez typiques, alors que ses propriétés thérapeutiques étaient nulles. Il semblait même plutôt, inoculé aux animaux après l'infection, favoriser l'évolution des accidents et activer la mort.

25. — **Etude sur l'agglutination du staphylococcus aureus par le sérum des animaux vaccinés et infectés** (En collaboration avec M. Lesieur).

Société de Biologie, janvier 1901.

Le sérum de chèvre vaccinée par des injections sous-cutanées de cultures de *staphylococcus aureus* agglutine nettement, de 1 pour 20 à 1 pour 50, des cultures en bouillon du même échantillon de staphylocoque. L'agglutination est visible à l'œil nu et au microscope.

La culture en présence se fait sous forme de grumeaux avec limpidité du milieu jusqu'à 1/100. Le sérum de chèvre normale est sans action. On a essayé d'agglutiner trois autres échantillons de staphylocoque. L'un a présenté une agglutination assez nette, les deux autres n'ont pas été agglutinés, fait à rapprocher de ce qu'on obtient pour le bacille de Lœffler.

Le sérum de cobayes ou lapins infectés mortellement avec du staphylocoque n'a provoqué à aucun moment l'agglutination.

26. — **Étude sur le pouvoir bactéricide ou atténuant du sérum d'une chèvre vaccinée contre le staphylococcus aureus.** (En collaboration avec M. Lesieur).

Société de Biologie, janvier 1901.

Nous avons essayé si le sérum de notre chèvre vaccinée ne serait pas doué de pouvoir bactéricide ou atténuant à l'égard du staphylococcus aureus. Nous avons ensemencé à peu près tous les 5 jours pendant 10 générations successives, une partie de culture de staphylocoques dans 25 parties de sérum de chèvre vaccinée. Des générations parallèles étaient faites en sérum normal. La végétation s'est faite sous forme de grumeaux dans le sérum vacciné et avec un trouble uniforme dans le sérum normal. Les cultures ont été un peu moins luxuriantes à partir de la 4e génération dans la première série, mais elles ont continué à être positives jusqu'à la fin.

La culture en sérum de chèvre vaccinée a paru atténuer considérablement la virulence du microbe, fait déjà vu par M. Jules Courmont. Mais il semble que ce résultat soit dû pour une bonne partie à l'action préventive du sérum lui-même et non pas seulement à l'atténuation du virus.

27. — **Recherches sur l'ostéomyélite** (En collaboration avec M. L. Bérard).

In Traité de Chirurgie, tome II, page 750, article : Ostéomyélite, par M. le professeur Poncet.

Nous avons inoculé des produits solubles de culture en bouillon de staphylocoque pyogène, tenant en suspension de fines particules solides aseptiques, dans les artères des membres chez plusieurs lapins. Nous avons observé des décollements épiphysaires chez les jeunes animaux, probablement d'origine dystrophique, mais sans ostéomyélite.

E. — PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE DES MICROBES

28. — **De l'influence de certains microbes aérobies sur la conservation des anaérobies** (En collaboration avec M. J. Courmont).

Archives de Physiologie, juillet 1894.

Dans une série d'expériences, nous avons mis en relief la possibilité de la pullulation abondante d'un anaérobie, conservant toutes ses propriétés pathogènes, dans un liquide nutritif très largement exposé à l'air, à la faveur du développement simultané, dans ce liquide d'un aérobie, lorsque ce dernier ne fabrique pas des substances solubles entravant la culture de l'anaérobie, comme nous l'avons observé pour le staphylocoque et le vibrion septique.

La cause en réside dans l'absorption de l'oxygène du milieu nutritif par l'aérobie, ce qui permet le développement de l'anaérobie.

Ces faits s'appliquent directement à la conservation et la pullulation des microbes anaérobies dans la nature. Les conditions favorables à leur développement sont assurées par certains

aérobies, qui privent d'oxygène libre les milieux où ils végètent, sans toutefois les souiller de substances solubles pouvant s'opposer à la végétation de tel ou tel anaérobie.

F. — RECHERCHES SUR LES ÉPANCHEMENTS GAZEUX

29. — **Sur le pneumothorax expérimental. Des modifications subies par une masse gazeuse injectée dans la plèvre** (En collaboration avec M. A. Rodet).

Congrès de Médecine de Lyon, octobre 1894.
Archives de Physiologie, juillet 1896.

Pour élucider le problème des variations dans la composition du mélange gazeux du pneumothorax, J. Davy, Demarquay et Lecomte, Wintrich, injectèrent dans la cavité pleurale de chiens soit de l'air, soit des mélanges gazeux divers. Faisant ensuite l'analyse de ces gaz au bout d'un temps plus ou moins long, tous ces auteurs observèrent des résultats assez constants dans les modifications subies par la masse gazeuse et, d'ailleurs, semblables à ceux auxquels nous sommes arrivés dans les expériences ayant pour but d'étudier les *modifications chimiques qui se passent* dans les premiers moments après l'introduction des gaz et surtout le mécanisme de ces modifications.

Nous avons fait de multiples expériences consistant en injec; tions d'air atmosphérique ou de gaz CO^2 dans la cavité pleurale- des prises successives, faites dans la masse gazeuse au bout de temps variables et suivies de l'analyse chimique de l'échantillon prélevé, nous ont amené aux conclusions suivantes :

1° La quantité d'air introduite est l'objet d'une résorption graduelle aboutissant à sa disparition complète en l'espace de quelques semaines, fait confirmé par M. le professeur Potain chez l'homme, dans le cas d'injection pleurale thérapeutique d'air aseptique (Communication orale au Congrès de Lyon en 1894).

2° La modification qu'éprouve l'air injecté dans la plèvre est extrêment rapide et aboutit très vite au maximum; c'est l'apparition d'une notable proportion de CO^2 et une diminution plus ou moins marquée de l'oxygène dans l'air retiré.

3° L'injection d'acide carbonique dans la plèvre (et il est probable que le résultat serait analogue avec un autre gaz pur) a pour effet la constitution très prompte d'une atmosphère mixte composée d'azote, d'oxygène et d'acide carbonique.

4° La cause principale, le facteur, sinon exclusif, du moins très prépondérant de ce phénomène, consiste en un échange entre les gaz de l'atmosphère artificielle intra-pleurale et les gaz du sang des vaisseaux pariétaux, surtout des capillaires superficiels du poumon.

30. — **Recherches expérimentales sur les modifications subies par une masse gazeuse injectée dans le tissu cellulaire et dans le péritoine** (En collaboration avec M. Rodet).

Société de Biologie, 6 novembre 1897.
Archives de Physiologie, janvier 1898.

Comme suite à nos expériences sur le pneumothorax expérimental nous avons cherché ce que devenait une masse gazeuse injectée ailleurs que dans la plèvre.

a). Lorsqu'on injecte de l'*air* dans le *tissu cellulaire*, on voit rapidement l'acide CO^2 apparaître dans la masse gazeuse et s'y accroître progressivement avec la durée de l'expérience, et cela d'une manière constante et dans des proportions assez comparables. Il y a, en même temps, absorption d'oxygène et la tension de ce composant dans le mélange peut tomber à des chiffres très faibles (5 0/0 et au-dessous), d'ailleurs assez variable suivant les expériences. Il faut tenir compte de la forte réduction par absorption de l'air injecté, de la quantité injectée, et de la diffusion rapide dans les mailles du tissu cellulaire pour l'explication de ces faits.

b). Dans le péritoine, les choses se passent à peu près de même.

c). Lorsque c'est de l'*acide carbonique* qu'on introduit dans le tissu cellulaire, il est rapidement remplacé par une atmosphère mixte de CO^2, Ox, et Az, dont les proportions relatives varient avec la durée de l'expérience.

d). Là encore, comme dans la plèvre, l'explication de ces modifications se trouve dans les échanges osmotiques entre les gaz du sang, et les gaz injectés. Une certaine part doit revenir à la respiration élémentaire directe des tissus.

On ne peut encore tirer de ces expériences aucune conclusion ferme concernant la question controversée de la tension de l'Ox

et du CO^2 dans le sang. Elles paraissent toutefois plus favorables aux idées de Ch. Bohr qu'à celles de Pflüger et P. Bert.

G — BLESSURES DU CŒUR

31. — **Sur quelques troubles du rythme cardiaque déterminés par les blessures du cœur** (En collaboration avec M. A. Rodet).

Société de Biologie, 11 janvier 1896.
Archives de Physiologie, janvier 1896.

(Avec tracé dans le texte.)

D'expériences multiples avec graphiques faites sur des chiens, il résulte que:

Les piqûres du cœur (par pointe acérée) ne déterminent pas de troubles graves, mais seulement quelques effets immédiats et très passagers sur le jeu du cœur: anticipation d'une systole, accélération de systoles normales. Ce peuvent être, parfois, des systoles anticipées et plus ou moins avortées, en séries, ou encore un état demi-tétanique par demi-fusion de certaines contractions plus ou moins avortées. Exceptionnellement, une lésion des vaisseaux coronaires peut déterminer une hémorrhagie d'une certaine gravité.

Les *coupures* ne déterminent pas, en tant que lésions traumatiques, par elles-mêmes, de troubles bien marqués dans le jeu du cœur, ce sont seulement des troubles analogues aux précédents. La gravité des coupures est exclusivement liée à l'hémorrhagie qui en résulte, d'où anémie ou accumulation du sang dans le péricarde. Si la coupure est petite, l'hémorrhagie peut être nulle ou faible et s'arrêter spontanément, avec guérison complète.

H. — ÉTUDE SUR LES MOYENS DE DÉFENSE DE L'ORGANISME

32. — Le pouvoir bactéricide du sérum dans l'immunité naturelle et acquise.

Presse Médicale, 21 juillet 1896.

Revue générale où je discute les principaux facteurs invoqués pour expliquer l'immunité naturelle ou acquise que présentent certains organismes à l'égard de telle ou telle maladie virulente, facteurs normaux, inhérents aux qualités de l'organisme dans le premier cas, facteurs nouveaux, acquis, dans le second.

Les conditions de température (Pasteur, Gibier, Chauveau, etc.), d'alcalinité du sang (Behring), de texture des organes, ont un rôle non douteux, mais rarement mis en jeu.

La phagocytose (Metschnikoff) ne peut tout expliquer, ni la résistance aux toxines, ni la transformation granuleuse extra-cellulaire des vibrions cholériques, par exemple dans le péritoine des cobayes vaccinés (Pfeiffer).

Il est certain que, selon les idées de M. le professeur Bouchard et de son école, il faut attribuer un rôle des plus importants aux qualités des humeurs des sujets naturellement réfractaires ou vaccinés, dans la genèse de l'état d'immunité. Ces propriétés des humeurs sont multiples et peuvent associer leur action. Ce sont: le pouvoir antitoxique, le pouvoir antifermentatif, le pouvoir bactéricide ; l'action préventive ou thérapeutique des sérums de sujets immunisés n'étant probablement que la résultante de la mise en jeu de ces divers facteurs isolés ou associés suivant les cas. Mais ce n'est point à dire qu'il faille nier la phagocytose. Les propriétés des humeurs, la phagocytose, loin d'être incompatibles, doivent se prêter un mutuel appui.

Mais, parmi ces qualités des humeurs, l'une a un rôle capital c'est le pouvoir bactéricide du sérum, bien mis en relief par de nombreux expérimentateurs au premier rang desquels nous devons citer Charrin et Roger, Lubarsch, J. Courmont, Denys et Leclef, etc... enfin nous-même (pouvoir bactéricide du sérum antidiphtérique) et c'est au moins en partie par ce mécanisme que doivent agir les sérums thérapeutiques.

Aussi concluons-nous :

Le sérum des vaccinés est bactéricide ; « transporté chez un

animal infecté, ce sérum bactéricide communique dans une certaine proportion sa qualité bactéricide au sang du malade et le met en meilleure posture pour guérir » (Bouchard).

33. — **Etude de la leucocytose dans l'intoxication et l'immunisation expérimentales par la toxine diphtérique** (En collaboration avec M. Paul Courmont).

Société de Biologie, 29 mai 1897.
Archives de Médecine expérimentale, juillet 1897.

(Avec 12 courbes graphiques.)

On s'est beaucoup préoccupé du rôle des globules blancs de la lymphe et du sang dans la défense de l'organisme, depuis les travaux de M. Metschnikoff et de ses élèves. Aussi les variations de leur nombre au cours des infections et des intoxications ont-elles été l'objet de nombreux travaux. Mais, surtout en ce qui concerne la diphtérie, l'étude de la leucocytose avait fourni des résultats contradictoires (Gilbert, Gabritchewsky, Chatenay).

M. Gabritchewsky, dans la diphtérie expérimentale et dans celle de l'enfant, aurait observé que l'hyperleucocytose est très élevée dans les cas mortels, légère ou nulle dans les cas suivis de guérison, conclusions opposées à la règle générale que l'hyperleucocytose, au cours d'une infection, comporte un pronostic favorable, l'hypoleucocytose un pronostic fâcheux.

En suivant les variations des leucocytes au cours de l'intoxication rapide ou lente chez le lapin, et de l'immunisation chez le cheval, par la toxine dipthérique, variations schématisées dans plusieurs graphiques, nous arrivons aux conclusions suivantes. *l'hyperleucocytose est un symptôme d'intoxication; elle témoigne des réactions de défense de l'organisme, mais elle n'est pas nécessaire a l'immunisation.*

34. — **A propos de la leucocytose dans l'intoxication et dans l'immunisation diphtériques expérimentales** (En collaboration avec M. Paul Courmont).

Société de Biologie, 2 juillet 1898.
Arch. de Méd. exp., juillet, 1898.

Réponse à un article de M. Besredka dans lequel l'auteur battait en brèche les conclusions de notre précédent mémoire. La seule expérience que l'auteur apporte comme preuve de l'augmenta-

tion des leucocytes dans l'immunisation par la toxine diphtérique, a trait à une petite chèvre qui a présenté de la *paraplégie*, preuve la meilleure que l'auteur avait déterminé chez elle un degré marqué d'intoxication. Cette expérience, loin de contredire ce que nous avions avancé, vient tout à fait à l'appui de nos conclusions.

35. — **La leucocytose totale et polynucléaire dans l'immunisation expérimentale par la toxine diphtérique** (En collaboration avec MM. Paul Courmont et R. Prat.)

Société de Biologie, 10 novembre 1900.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale. Décembre 1900.
(3 tracés.)

Dans ce nouveau travail nous avons entrepris l'étude des modifications de la leucocytose totale et nous y avons ajouté celle des polynucléaires que M. Besredka disait toujours augmentés de nombre. Nous avons immunisé trois animaux : chien, âne et cheval.

Ils ont reçu, en 73 jours, 80 centimètres cubes environ de toxine sous la peau. Ils ont donc été progressivement immunisés, et leur sérum a acquis un pouvoir antitoxique et immunisant marqué. Cependant *aucun d'eux n'a présenté d'élévation sensible de la leucocytose*, qu'il s'agisse du *nombre total des leucocytes, du nombre absolu ou du pourcentage des polynucléaires*. Il y aurait plutôt de l'hypo-leucocytose totale ou polynucléaire.

Ces expériences nous permettent d'affirmer et de compléter les conclusions de notre premier travail : « *L'hyperleucocytose totale ou simplement polynucléaire n'est pas nécessaire pour l'immunisation*.

36. — **Influence de la splénectomie sur l'évolution de l'intoxication par divers alcaloïdes chez le cobaye** (En collaboration avec M. M. Beau).

Société de Biologie, 27 octobre 1900.
Journal de Physiologie, janvier 1901.

Nous avons recherché l'évolution de l'intoxication par divers alcaloïdes avec lesquels nous avons expérimenté chez des cobayes splénectomisés anciennement, récemment, ou intacts. Voici les résultats auxquels nous sommes arrivés :

1° Les cobayes splénectomisés depuis peu se comportent en général vis-à-vis de l'intoxication à peu près comme les témoins,

et la splénectomie ne semble avoir d'influence que lorsqu'elle remonte à un certain temps (13 à 28 jours dans nos expériences). Ce fait est des plus importants et se rapproche de ce qui a été vu par Montuori, Courmont et Duffau pour les infections.

De plus, il semble montrer que la suppression de la rate n'agit qu'en modifiant à la longue les conditions normales de l'organisme. Aussi, les conclusions suivantes ne s'appliquent-elles qu'à la splénectomie ancienne.

2° La splénectomie ancienne semble favoriser, chez le cobaye, l'intoxication par le sulfate de strychnine, la strophantine, le sulfate neutre d'atropine, l'aconitine, le chlorhydrate de morphine et la digitaline.

3° La splénectomie ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution de l'intoxication par le chlorhydrate de cocaïne et le sulfate de spartéine.

4° La splénectomie ancienne semble, au contraire, rendre le cobaye plus résistant à l'intoxication par le sulfate d'ésérine.

La rate, dans ces différentes circonstances, a-t-elle un rôle direct ? N'agit-elle, au contraire, qu'en modifiant à la longue la nutrition, le chimisme général de l'organisme ? La rate influe-t-elle sur la production dans l'organisme d'une substance antitoxique vis-à-vis de certains alcaloïdes, d'une substance neutre ou favorisante à l'égard de certains autres ? Ce ne sont là que des hypothèses que l'on peut soulever sans être encore, à l'heure actuelle, à même d'en juger la valeur.

37. — **Contribution à l'étude du rôle du sulfocyanate de potassium dans la salive** (En collaboration avec M. L. Dubief).

Journal de Physiologie et de Pathologie générale, septembre 1899.

Conformément aux idées de Hugenschmidt, et contrairement à celles de Florain, Leared, Petit, Valude, Sanarelli, Martinotti, Albert Mills, nous arrivons à cette conclusion que le pouvoir antiseptique du sulfocyanate de potassium paraît assez faible et tout à fait insuffisant pour jouer isolément un rôle dans la protection de la cavité buccale et de l'extrémité supérieure du tube digestif contre l'envahissement par les microbes pathogènes.

38. — Influence de la glycose sur le pouvoir pyogène et la virulence générale du staphylococcus pyogenes aureus.

Archives de Médecine expérimentale, mai 1896.

L'influence du sucre sur l'action pathogène du staphylocoque est regardée comme un fait bien établi depuis les travaux d'Otto Bujwid. Cependant, si cette manière de voir est pleinement adoptée par Karlinski, Ferraro, d'autres auteurs, Grawitz et de Bary, Steinhaus, Hermann; nient toute influence favorisante de la glycose sur la suppuration.

En répétant les expériences d'Otto Bujwid, et en y joignant un certain nombre d'expériences originales, nous arrivons à reconnaître comme bien probable, malgré une certaine inconstance, l'influence favorisante du sucre sur le pouvoir pyogène du staphylocoque, lorsque le sucre est porté directement et simultanément avec le micro-organisme, dans l'intimité même des tissus. La virulence de l'agent paraît diminuée.

Si le sucre est introduit dans la circulation générale et le microbe dans le tissu cellulaire sous-cutané, on observe l'apparition d'accidents locaux intenses, œdème séro-hématique avec tendance au sphacèle, quelquefois vastes collections purulentes.

Le sucre, introduit dans le sang avec le microbe, paraît favoriser simultanément la pyogenèse et la virulence.

Les injections intra-veineuses de solution de sucre et d'eau distillée, répétées avant et après l'inoculation sous-cutanée d'une dose de staphylocoque incapable de provoquer par elle-même la suppuration, favorisent à un même degré la virulence et l'action pyogène du microbe.

Le sucre favorise donc d'une façon indéniable et générale les accidents septiques, mais, pourtant, il est probable que la fréquence et l'importance de ces accidents, au cours du diabète sucré, trouvent aussi des conditions particulièrement favorables dans les troubles nerveux, l'affaiblissement général de l'organisme, l'hyperactivité de la destruction histolytique des tissus (Kaufman), dans le diabète sucré.

39. — **Étude des principales propriétés naturelles ou acquises des humeurs de l'organisme utilisées récemment dans le diagnostic et la thérapeutique des maladies microbiennes** (En collaboration avec M. Paul Courmont).

Mémoire couronné par l'Université de Lyon, prix Falcouz, 1898 (87 pages).

Cette revue générale comprend deux parties : une *première partie* est consacrée à l'étude générale de ces propriétés des humeurs. Nous passons ainsi en revue l'histoire et l'étude du pouvoir bactéricide et atténuant des humeurs, du pouvoir antitoxique, du pouvoir immunisant et vaccinant, du pouvoir lysogène et agglutinant, l'évolution de la propriété agglutinante, l'étude de la substance agglutinante, ses propriétés, sa nature, son origine, ses caractères dans les diverses infections. Un chapitre est consacré aux rapports qui relient les différentes propriétés naturelles ou acquises des sérums

La *deuxième partie* est réservée à l'étude des applications de ces propriétés des humeurs au diagnostic et au traitement des maladies microbiennes, comprenant surtout le séro-diagnostic et la sérothérapie.

Quelques idées personnelles émises dans ce mémoire ont cours aujourd'hui : *la formation de la substance agglutinante considérée comme une réaction de défense de l'organisme infecté*, le parallélisme entre les pouvoirs agglutinant et atténuant, etc.

II. — MÉDECINE CLINIQUE

40. — **Sur un cas de tétanos chez l'homme par inoculation accidentelle des produits solubles du bacille de Nicolaïer.**

Société de Biologie, 21 octobre 1893.

Il s'agit d'une auto-observation de tétanos développé à la suite de l'injection accidentelle d'une dose très faible de culture filtrée de bacille de Nicolaïer, seul cas de tétanos expérimental chez l'homme.

41. — **Sur une complication rare de l'érysipèle de la face. Vastes œdèmes pseudo-phlegmoneux streptococciens des membres** (En collaboration avec M. Josserand).

Province Médicale, 1894.

Une malade, déjà cachectisée par une cardiopathie ancienne et grave, prend un érysipèle de la face. Au bout de quelques jours, alors que l'érysipèle semble en rétrocession, apparaît sur une jambe et sur les deux avant-bras, sans érosions superficielles, une tuméfaction rouge, tendue, douloureuse s'étendant progressivement du côté de l'extrémité comme du côté de la racine des membres, si bien que le bras et l'avant-bras, la jambe forment d'énormes cylindres continus, rouges, luisants gonflés à éclater, avec empâtement diffus sans fluctuation, sans bourrelets érysipélateux.

L'autopsie a montré qu'il s'agissait de pseudo-phlegmons diffus à sérosité citrine, avec quelques grumeaux de pus, sérosité infiltrée jusque sous les aponévroses et dans le tissu interfasciculaire des muscles.

Des ponctions exploratrices ne donnèrent lieu, pendant la vie, qu'à l'issue d'une sérosité citrine riche en streptocoques. Ceux-ci inoculés au lapin, dans le derme ou par scarification, produisirent de très beaux érysipèles, et injectés dans le sang, provoquèrent une septicémie rapidement mortelle.

C'est là une complication assurément rare de l'érysipèle de la face et que nous n'avons vue signalée nulle part.

42. — **Sur un cas de tuméfaction hémi-latérale de la face compliquant une paralysie faciale** *a frigore* (En collaboration avec M. Josserand).

Lyon Médical, 1894.

Les troubles vaso-moteurs n'ont pas été étudiés dans la paralysie faciale périphérique. Teissier et Lecreux, Albert Mathieu, Jullien Weill, dans leurs travaux sur les œdèmes d'origine vaso-motrice n'y font aucune allusion; aussi l'observation que nous rapportons présente-t-elle quelque intérêt à ce point de vue.

Il s'agit d'un cas de paralysie faciale périphérique *a frigore* typique développée chez une jeune fille, paralysie sur laquelle est venu se greffer, se superposant exactement a elle, ayant débuté avec son intensité maxima en même temps qu'elle, s'atténuant progressivement et disparaissant parallèlement à elle, un trouble particulier de la région, caractérisé par un œdème dur, profond, occupant toute l'épaisseur de la joue et des lèvres, par une rougeur plus accentuée et une température plus élevée de 0°, 7 que du côté sain et par une tuméfaction du pilier antérieur et de l'amygdale du même côté. Pas de troubles de la sensibilité du trijumeau. Pas de lésions dentaires.

Il faut voir évidemment là un phénomène d'ordre vaso-moteur superposé à la paralysie faciale, mais dont la pathogénie est difficile à élucider.

Après avoir envisagé les hypothèses, d'une paralysie des vaso-moteurs qui suivent la voie vasculaire, et d'une excitation des filets nerveux vaso-dilatateurs de la 5e paire, nouvelle manifestation de la synergie fonctionnelle entre la 7e et la 5e paire signalée par Vulpian, Letulle, Despaignes, pour les rejeter; nous nous rattachons à l'hypothèse d'une paralysie des nerfs vaso-constricteurs, très nombreux d'après F. Franck, que contient la 7e paire. La superposition exacte, comme localisation et comme évolution, de la tuméfaction et de la paralysie, semble en faveur de cette manière de voir.

43. — **Sur la coexistence d'une angine pseudo-membraneuse et d'un microbe nouveau.**

Archives de Médecine expérimentale, janvier 1898.

(8 figures dans le texte.)

C'est une observation d'angine pseudo-membraneuse prolongée, les fausses membranes ayant persisté plusieurs mois, angine nettement distincte des angines à fausses membranes connues, par l'absence des micro-organismes particuliers à chacune d'elles : bacille de Loeffler, streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, *bacillus coli*, etc., et des différentes autres angines diphtéroïdes décrites.

Nous avons décelé dans les fausses membranes, par l'examen direct et par la culture, la présence d'un agent bacillaire encapsulé pathogène pour l'animal. Nous avons pu produire des fausses membranes par inoculations intra-péritonéales, mais nous n'avons pu en provoquer sur la gorge de l'animal (cobaye, lapin, chien).

Elle serait peut-être à rapprocher des angines à pneumo-bacille de Friedlander, décrites par Nicolle et Hébert.

44. — **Exothyropexie pour goitre suffocant à syndrome basedowien Guérison.**

Société des Sciences Médicales de Lyon, 30 janvier 1895.

Observation d'un jeune malade atteint de goitre suffocant accompagné de palpitations avec arythmie, de tremblement sans exophtalmie ni autres signes oculaires, chez qui M. Jaboulay pratiqua une exothyropexie; celle-ci eut pour conséquences:

1° L'atrophie à peu près complète en 70 jours de la tumeur, atrophie qui a déterminé la disparition de phénomènes dyspnéiques menaçants et de troubles laryngées dus a la compression de la trachée par la tumeur.

2° L'atténuation du syndrome basedowien en relation directe avec l'atrophie du goitre.

45. — **Lithiase pancréatique. Angio-pancréatite suppurée. Abcès du pancréas. Sclérose de voisinage. Diabète. Mort par pneumonie caséeuse** (En collaboration avec M. H. Mollière).

Société des Sciences Médicales, 16 janvier 1897.
Gazette hebdomadaire, janvier 1897.

Présentation à la Société des pièces anatomiques provenant de l'autopsie d'un malade dont nous relatons l'observation.

Des douleurs épigastriques violentes survenant par crises, accompagnés de mélœnas abondants, sans fièvre au début, sans troubles gastriques, firent porter d'abord le diagnostic d'ulcère du duodénum. Trois mois et demi plus tard ont apparu de la polyurie, de la polyphagie, de la glycosurie, de la fièvre, qui firent penser à une pancréatite aiguë ou suppurée secondaire. Enfin la terminaison se fit par pneumonie caséeuse.

A l'autopsie, on trouva, outre la pneumonie caséeuse une angio-pancréatite calculeuse, avec abcès du pancréas ouvert dans le duodénum, et sclérose de la glande.

Cette observation montre :

1° Qu'il peut y avoir une angio-pancréatite suppurée, selon l'expression de M. Arnozan, dans la lithiase pancréatique, au même titre que l'angio-cholite dans la lithiase biliaire.

2° L'importance de ces douleurs épigastriques irrégulières, survenant par crises, sans troubles digestifs, ni altérations du chimisme gastrique, sans rapports nets avec les phases de la digestion gastro-duodénale, l'importance de mélœnas abondants joints aux signes précédents, pour le diagnostic précoce de la lithiase pancréatique.

Enfin elle est intéressante par le diabète qui fut le résultat de ces altérations pancréatiques calculeuses, comme l'a depuis longtemps mis en relief M. Lancereaux, et très probablement par l'intermédiaire de la sclérose de la glande, presque entièrement remplacée par du tissu fibreux comme nous avons pu le voir sur des coupes histologiques.

46. — **Goutte avec volumineux tophi** (En collaboration avec M. Dreyfus).

Société nationale de Médecine de Lyon, 18 avril 1899.

Observation d'un malade atteint de goutte héréditaire. Les accès de goutte, d'abord aigus, ont fait place à des douleurs subai-

gues mais continues et production de *tophi extrêmement volumineux*, bien que le malade ne soit pas un saturnin.

47. — **Un cas de maladie d'Addison traitée par l'extrait aqueux de capsules surrénales** (En collaboration avec M. Cade). *Province Médicale*, 1899.

Observation d'un malade atteint de maladie d'Addison typique avec asthénie, troubles digestifs, pigmentation cutanée et muqueuse, hypotoxicité urinaire très accusée, chez qui nous avons tenté sans succès le traitement opothérapique par l'extrait aqueux de capsules surrénales.

L'autopsie suivie de l'examen direct et histologique, puis de l'inoculation des capsules surrénales a montré qu'il s'agissait bien de tuberculose capsulaire.

III. — THÉRAPEUTIQUE ET HYGIÈNE

A. — SÉRUMS THÉRAPEUTIQUES

48. — **Injections de sérums thérapeutiques et de liquides organiques** Conférence XVII du *Guide pratique de petite Chirurgie*, par M. Gangolphe, 2e édition. O. Doin, Paris, 1896.

49. — **Conservation du sérum antidiphtérique** (En collaboration avec M. le professeur Arloing).

Société Nationale de Médecine de Lyon, 11 novembre 1895.
Province Médicale, 16 novembre 1895.

Après essais de plusieurs antiseptiques, acide phénique, eucalyptol, acide thymique, acide salicylique, nous nous sommes arrêté à l'eucalyptol comme le meilleur produit capable, additionné aux sérums thérapeutiques à la dose de 4 °/o, d'en assurer l'asepsie parfaite, ainsi que la conservation des caractères physiques et des propriétés physiologiques.

B. — ÉTUDE DE QUELQUES ANTISEPTIQUES

50. — **Sur l'action microbicide du gallanol** (En collaboration avec MM. Cazeneuve et Rollet).

Bulletin de l'Académie de Médecine, 1893.
Lyon Médical, 5 novembre 1893.

Le gallanol en excès arrête complètement, dans un bouillon de culture, la vie des micro-organismes.

Le gallanol en solution faible, 1 °/o, arrête ou diminue la végé-

tabilité de quelques microbes, en laissant d'autres évoluer avec toute leur vivacité.

En solution très faible, 2°/ₒₒₒ, il n'arrête plus du tout la végétabilité des microbes, mais anéantit presque complètement leur pouvoir pathogène.

Ces recherches ont été faites sur le charbon, le bacille pyocyanique, le *staphylococcus aureus*, l'Eberth et le *bacillus coli*.

51. — **Expériences sur l'action antiseptique in vitro du gallo-bromol** (En collaboration avec MM. Cazeneuve et Quilly).

> Traitement de la blennorrhagie chez l'homme, par les lavages sans sonde au gallo-bromol, par J. Quilly. Thèse de Lyon, 1894. — Chapitre IV.

Les effets du gallo-bromol ont été étudiés sur le charbon, le bacille pyocyanique et l'*aureus*.

Le gallo-bromol en excès arrête complètement la vitalité des micro-organismes.

Il en est de même pour le gallo-bromol en solution de 1/100 ; à l'exception de l'*aureus* qui s'y développe mal et y est probablement très atténué.

En solution faible à 1/1000, il diminue la végétabilité du charbon, tandis que les autres microbes semblent y vivre normalement.

Enfin, en dilution très faible, à 1/5000, il n'arrête pas la végétabilité des micro-organismes et ne diminue pas leur pouvoir pathogène.

52. — **Note sur le pouvoir antiseptique de la chloroline** (En collaboration avec M. Raoult-Deslongchamps.)

> Société des Sciences Médicales de Lyon, 19 juin 1895.
> *Province Médicale*, 22 juin 1895.

53. — **Deuxième note sur la chloroline. Sa valeur antiseptique à l'égard du charbon. Sa toxicité** (En collaboration avec M. Raoult-Deslongchamps).

> *Province Médicale*, 7 septembre 1895.

La chloroline (solution à 20 0/0 de chlorure de phénol) additionnée en nature aux bouillons et aux cultures, ou agissant sur eux à l'état de vapeurs, est un antiseptique puissant.

A un demi pour cent, elle stérilise presque instantanément une culture.

Les spores charbonneuses sont tuées en moins de 10 minutes.

En vapeurs elle stérilise en quatre heures environ une culture et tue en trois jours les spores du *bacillus anthracis*.

Elle est peu toxique; ses vapeurs sont peu irritantes, mais désagréables à l'odorat.

Aux doses toxiques, la chloroline agit comme poison convulsivant.

54. — **Action antiseptique du persulfate d'ammoniaque sur les microbes aérobies** (En collaboration avec M. L. Bérard).

Société de Biologie 7 octobre 1899.

55. — **Essai de neutralisation des toxines dipthérique et tétanique par l'hyposulfte de soude** (En collaboration avec M. Lesieur).

Provinvce Médicale 1900.

L'hyposulfite de soude ne paraît avoir aucune action préventive ou curative sur les intoxications diphtérique et tétanique chez le cobaye et, même mélangé *in vitro* à ces toxines avant leur injection, il ne paraît nullement modifier leur action pathogène.

G. — GAIACOL

56. — **Traitement de la tuberculose expérimentale par les badigeonnages cutanés de gaïacol** (En collaboration avec M. J. Courmont).

Congrès de médecine interne, Lyon 1894.
Province Médicale, février 1895.

Après les travaux de Sciolla (de Gênes), de MM. Bard, J. Courmont (de Lyon), Bosc (de Montpellier), sur les résultats thérapeutiques obtenus chez les tuberculeux granuliques par l'emploi des badigeonnages cutanés de gaïacol, nous avons tenté, dans le but d'élucider le mécanisme suivant lequel avait pu agir le gaïacol dans ces cas, de traiter des cobayes rendus tuberculeux par ino-

culation sous-cutanée de lésions tuberculeuses humaines à bacilles de Koch.

Trente-neuf jours plus tard, lorsque l'on constatait nettement de la fièvre chez ces animaux, on commençait, sur la moitié d'entre eux, un traitement consistant en badigeonnages cutanés de gaïacol (X à XX gouttes — XXV gouttes au gramme) faits sur un des flancs rasé de l'animal. Le badigeonnage était suivi d'un enveloppement soigneux de la région.

Or, malgré un abaissement constant et plus ou moins marqué (variant de quelques dixièmes à 2, 3 ou 4 degrés quelquefois) de la température, abaissement toujours passager d'ailleurs, malgré l'absorption en certaine quantité du gaïacol que nous avons pu retrouver dans l'urine, jamais nous n'avons observé de modifications favorables dans la marche de la tuberculose chez nos animaux. Le gaïacol paraît plutôt avoir été légèrement nuisible.

Ces faits nous ont conduits aux conclusions suivantes :

1° Le gaïacol, en badigeonnages cutanés, n'a aucune influence directe sur l'évolution des lésions tuberculeuses du cobaye.

2° L'amélioration et la guérison obtenues chez certains tuberculeux, spécialement chez des granuliques, ne sont donc dues ni à l'action spécifique du gaïacol absorbé, ni à l'abaissement immédiat, mais passager de la température. Leur raison probable réside dans la *régularisation définitive de la courbe thermique* qui est devenue normale après deux ou trois badigeonnages, phénomène permettant à l'organisme humain de lutter efficacement contre la bacillose à l'aide de ses moyens habituels de défense.

D. HYGIÈNE PUBLIQUE

57. — **Sur le pavage en bois au point de vue de l'hygiène** (En collaboration avec M. A. Rodet).

Société nationale de Médecine de Lyon, 29 juin 1896.
Lyon Médical, 6 septembre 1896.

Des multiples analyses batériologiques faites sur des pavés en bois, en différents points de leur surface ou de leur profondeur, et après plusieurs années d'usage, nous ont montré qu'ils sont le

siége, dans leur intimité et jusque dans les couches les plus profondes, d'une imprégnation très prononcée par les micro-organismes. Nous n'avons pas décelé parmi ceux-ci d'espèces particulièrement dangereuses pour l'animal.

Au moment de la sécheresse, les couches superficielles peuvent verser dans l'atmosphère des poussières très chargées d'éléments microbiens.

58. — **Prophylaxie de la contagion de la tuberculose de l'homme à l'homme.**

Rapport présenté à la Section d'Hygiène du Congrès pour l'Avancement des sciences, tenu à Nantes, août 1898.

Province Médicale, 1898.

Dans ce rapport sont rassemblées toutes les notions actuelles sur la prophylaxie de la tuberculose. Quelques idées personnelles, originales à ce moment, sont émises au sujet du rôle de l'insalubrité des logements, du surpeuplement des appartements et des maisons, etc., dans la contagion, sur l'isolement des tuberculeux et enfin sur la question du mariage des tuberculeux.

59. — **L'Assistance à domicile aux tuberculeux, à Lyon**

Rapport présenté à la 2e Section du Congrès international d'assistance publique et de bienfaisance privée. Paris, 1900.

Province Médicale, 1900.

Je conclus à la difficulté et à l'inutilité de l'assistance à domicile aux tuberculeux. Elle serait extrêmement onéreuse et ne porterait que très rarement, pour ne pas dire jamais, ses fruits. L'avenir est dans la création de sanatoriums ou hôpitaux spéciaux en assez grand nombre pour être utiles aux tuberculeux curables, et pour mettre les incurables, dans l'impossibilité de répandre le germe morbide autour d'eux. Il faudrait y joindre les secours aux familles des hospitalisés.

60. — **L'Hygiène et l'Ecole.**

Revue de Pédagogie, janvier 1901.

Leçon d'ouverture du cours libre d'hygiène scolaire professé à la Faculté des Lettres de Lyon.

IV. — VARIA

Recherches diverses publiées dans les articles suivants :

61.— **Papillome du gland avec perforation du prépuce,** par J. Dreyfus.

Archives Proviciales de Chirurgie, 1884.

62.—**Gaz du pus.— Abcès gazeux.— Pneumothorax essentiel.** par F. Barjon.

Archives Provinciales de Chirurgie, 1895.

63.— **Cancer gastrique et acide lactique,** par J. Pétouraud.

Thèse de Lyon, 1895, Observation V.

Observation d'un cancer gastrique avec chimisme stomacal et examen histologique de la tumeur.

64.— **Abcès du cerveau,** par P. Vauthey.

Province Médicale, 1895.

Examen du pus d'un abcès cérébral.

65.— **De l'asepsie nécessaire mais suffisante dans la chirurgie d'intervention,** par MM. Jaboulay et Briau.

Province Médicale, 28 novembre 1896.

66.— **Analyses diverses** *in Journal de Physiologie et de Pathologie générale, Bulletin Médical, Lyon-Médical, Province Médicale, etc...*

80.954. — Imp. P. Legendre et Cie, 14, rue Bellecordière. — Lyon.